

543,109

PCT/PTO 22 JUL 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/065369 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 213/64,  
241/18, 265/32, 265/06, 265/10, C07F 9/09, A61K  
31/4412, 31/5375, 31/4965, A61P 7/00, 9/00(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse  
250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000061

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. Januar 2004 (08.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 02 500.6 23. Januar 2003 (23.01.2003) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter  
[DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ram-  
stadt (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse  
74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). MEDERSKI,  
Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwin-  
genberg (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE];  
Im Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE). GLEITZ,  
Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darm-  
stadt (DE). VAN AMSTERDAM, Christoph [DE/DE];  
Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt (DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

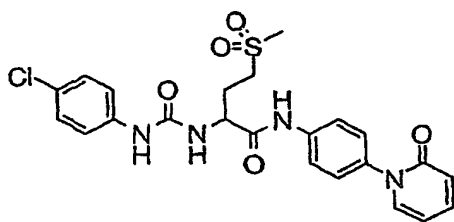
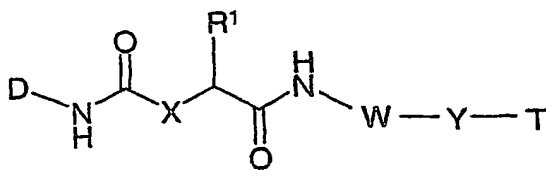
## Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOXAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS FACTOR XA INHIBITORS

(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREAMIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS FAKTOR XA INHIBITOREN



(I)

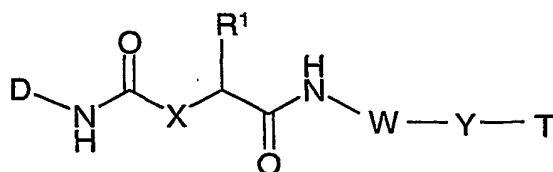
(57) Abstract: The invention relates to the novel  
compounds of formula (I), wherein R<sup>1</sup>, D, X, W, Y and  
T are defined as in claim 1, for example (II). The novel  
compounds inhibit coagulation factor Xa and can be used  
for the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic  
diseases and for the treatment of tumors.(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der For-  
mel (I), worin R<sup>1</sup>, D, X, W, Y und T die in Patentanspruch  
(1) angegebene Bedeutung haben, z.B. (II), sind Inhibito-  
ren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Propy-  
laxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkran-  
kungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt wer-  
den.

WO 2004/065369 A1

## CARBONSÄUREAMIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS FAKTOR XA INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft

5



10 worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^2$  oder  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$  substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

15

$\text{R}^1$  A, das ein-, zwei- oder dreimal durch  $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^2$ ,  $\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^2)\text{R}^2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$  oder  $\text{PO}(\text{OR}^2)_2$  substituiert ist und zusätzlich ein- oder zweimal durch  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$  oder  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$  substituiert sein kann,

20

$\text{R}^2$  H, A,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$  oder  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$ ,

$\text{R}^3$  H oder A,

W  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n$ ,

25

X  $\text{NR}^3$  oder O,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4

30

N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch  $=\text{O}$ ,  $\text{R}^2$ , Hal, A,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,  $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2$  und/oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  substituiert sein kann,

35

oder  $\text{N}(\text{R}^2)_2$  und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch  $\text{R}^2$  oder Cycloalkyl,

- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>, -O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>2</sup>, SO<sub>3</sub>H oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 10 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup> oder -O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>3</sup> substituiertes Phenyl,
- 15 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff (=O), =S, =N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, Hal, A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het', -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann,
- 20 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann,
- 30 Hal F, Cl, Br oder I,
- m 1 oder 2,
- 35 n 0, 1 oder 2,
- o 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und  
20 Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der  
25 Blutgerinnungskaskade sein.

Andere aromatische Amide sind in der WO 99/00121 und in der WO 00/39118 beschrieben. Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer  
30 Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-  
35 [(Aminoiminomethyl)phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

5 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

10 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die  
15 Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren. Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

20 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

25 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.  
30

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.  
35

5 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

15 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

20 Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

30 Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

35

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

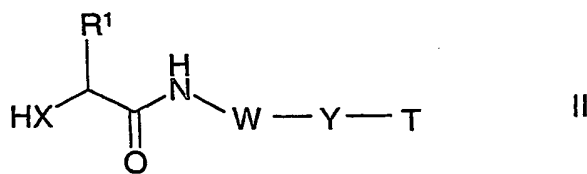
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entschei-

dend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).
- 10 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.
- Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.
- 25 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 30 a) eine Verbindung der Formel II



35

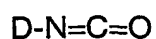
worin



$R^1$ , T, W, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

5



III

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

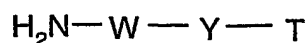
10

umsetzt,

oder

15

b) eine Verbindung der Formel IV



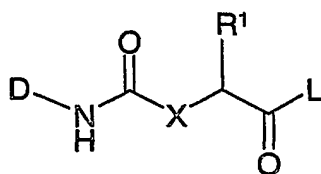
IV,

20

worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V

25



V

30

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte  
OH-Gruppe bedeutet und

$R^1$ , X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

umsetzt,

oder

- 5 c) einen Rest  $R^1$  in einen anderen Rest  $R^1$  umwandelt, indem man den Rest  $R^1$  oxidiert

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

10 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die  
15 Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

20 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die  
25 im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.  
30

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

35 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

- 5 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter  $R^1$ , D, W, T, X und Y die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.
- 10 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 15 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.
- 20 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.
- 25 Cycloalkyl hat 3-7 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
- Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.
- 30 Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, 35 o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m-

oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-amino-phenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes Phenyl. Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Methylsulfonylphenyl.

Unsubstituiertes Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -

5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

5 Het bedeutet bevorzugt z.B. Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, [2,1,3]-Benzothiadiazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Morpholiny, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Piperidiny oder Pyrrolidiny, gegebenenfalls durch Carbonylsauerstoff substituiert, wie z.B. 3-Oxo-

10 morpholin-4-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl oder 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl.

Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Piperazinyl, 2-Oxo-piperazinyl, Morpholiny, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-

15 pyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl.

Y bedeutet vorzugsweise Het-diyl oder Ar-diyl, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl oder Piperidin-diyl.

20 Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

Y bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen.

25

W fehlt vorzugsweise.

D bedeutet insbesondere z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl.

D bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Chlorphenyl oder 3-Chlor-2-pyridyl.

35

$R^1$  bedeutet vorzugsweise z.B. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch  $S(O)_mR^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_3R^2$ ,  $S(=O)(=NR^2)R^2$ ,  $NR^2SO_2R^2$ ,  $OSO_2R^2$ ,  $OSO_2N(R^2)_2$  oder  $PO(OR^2)_2$  substituiert ist, wobei  $R^2$  vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

5

$R^2$  bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, ganz besonders bevorzugt H.

$R^3$  bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, ganz besonders bevorzugt H.

10

$n$  bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

$m$  bedeutet vorzugsweise 2.

15

$T$  bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

20

$T$  bedeutet besonders bevorzugt z.B. Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl.

25

30

Ganz besonders bevorzugt ist 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, Morpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl.

35

Wenn  $Y$  1,4-PiperidinyI bedeutet, dann ist  $T$  vorzugsweise auch z.B.  $R^2$ , vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Cycloalkyl wie z.B. Isopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

5

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

10

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis In ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15

in Ia D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup> oder COOR<sup>2</sup> substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet;

20

in Ib D einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet;

in Ic R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet;

in Id Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann, bedeutet;

25

in Ie Y Ar-diyl bedeutet;

30

in If Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes Phenyl bedeutet;

in Ig R<sup>1</sup> Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O)<sub>m</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, S(=O)(=NR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> oder PO(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiert ist, bedeuten;

35



	in lh	X	NH oder O bedeuten;
	in li	T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, OH oder OA substituiert sein kann,
5			oder $N(R^2)_2$
			und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch $R^2$ oder Cycloalkyl, bedeuten;
10	in lj	Y	unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen bedeutet,
	in lk	W	fehlt bedeutet;
	in ll	D	einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
15		$R^1$	Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch $S(O)_mR^2$ , $SO_2N(R^2)_2$ , $SO_3R^2$ , $S(=O)(=NR^2)R^2$ , $NR^2SO_2R^2$ , $OSO_2R^2$ , $OSO_2N(R^2)_2$ oder $PO(OR^2)_2$ substituiert ist,
		$R^2$	H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
		W	$-(CH_2)_n-$ ,
20		X	NH oder O,
		Y	Ar-diyl,
		T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O substituiert ist,
25			oder $N(R^2)_2$
			und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch $R^2$ oder Cycloalkyl,
		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30			
		Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $OR^2$ , $SO_2A$ , $SO_2NH_2$ , $COOR^2$ oder CN substituiertes Phenyl,
35			
		Hal	F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,  
 n 0, 1 oder 2  
 bedeuten;

- 5 in Im D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
 R<sup>1</sup> Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch  
 S(O)<sub>m</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, S(=O)(=NR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>,  
 OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> oder PO(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiert ist,  
 10 R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 W -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 X NH oder O,  
 Y Ar-diyl,  
 15 T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,  
 Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-  
 yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
 piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-  
 yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-  
 20 Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-  
 azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-  
 6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,  
 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-  
 25 3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,  
 oder N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>  
 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R<sup>2</sup> oder Cycloalkyl,  
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
 30 worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome  
 und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-  
 Atome durch F ersetzt sein können,  
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
 35 A, OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes  
 Phenyl,

	Hal	F, Cl, Br oder I,
	m	1 oder 2,
	n	0, 1 oder 2
5		bedeuten;
	in In	D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
	R <sup>1</sup>	Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
10		S(O) <sub>m</sub> R <sup>2</sup> , SO <sub>2</sub> N(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> , SO <sub>3</sub> R <sup>2</sup> , S(=O)(=NR <sup>2</sup> )R <sup>2</sup> , NR <sup>2</sup> SO <sub>2</sub> R <sup>2</sup> , OSO <sub>2</sub> R <sup>2</sup> , OSO <sub>2</sub> N(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> oder PO(OR <sup>2</sup> ) <sub>2</sub> substituiert ist,
	R <sup>2</sup>	H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
	W	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -,
	X	NH oder O,
15	Y	unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen,
	T	Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4- yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo- 20 piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1- yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3- Oxo-2 <i>H</i> -pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo- azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy- 25 6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1 <i>H</i> -pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan- 3-yl oder 4 <i>H</i> -[1,4]Oxazin-4-yl, oder N(R <sup>2</sup> ) <sub>2</sub>
30		und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R <sup>2</sup> oder Cycloalkyl,
	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H- Atome durch F ersetzt sein können,
35	Hal	F, Cl, Br oder I,

m        1 oder 2,  
n        0, 1 oder 2  
bedeuten;

5        sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10       Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von  
15       an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

20       Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25       Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20°  
30       und 130°.  
35

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel IV kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

35

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR'' tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl

oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbo-benzoy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B.



durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die  
5 oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol  
10 oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan,  
15 Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether,  
20 Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol;  
25 Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

30 Die Biphenyl-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-Gruppe wird vorzugsweise in Form ihres tert.-Butylderivates eingesetzt. Die Abspaltung der tert.-Butylgruppe erfolgt z.B. mit TFA mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Zusatz einer geringen Menge an Anisol (1-10 Vol %).

35 Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere

Rest(e)  $R^1$ , D, E und/oder W in einen oder mehrere Rest(e)  $R^1$ , D, Y, und/oder T umwandelt, z.B. indem man eine Aminogruppe acyliert oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu  
5 Aminogruppen reduziert.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°  
10 verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer  
15 Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

20 Bedeutet Y 1,4-PiperidinyI, so kann die Alkylierung des Piperidin-Stickstoffs nach üblichen Methoden der reduktiven Aminierung erfolgen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.  
25 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische  
30 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Ma-

5 Ionsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

10

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

15

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

20

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

25

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei

30

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von

35

5 Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfel-  
säure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Ben-  
zoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch ak-  
tiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische  
Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B.  
10 Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von  
Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylat-  
polymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische  
Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im  
15 Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen  
der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-  
15 stellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chem-  
ischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem fe-  
sten, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gege-  
benenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen  
20 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens  
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren  
25 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Arzneimittel können in der Human- oder Veterinärmedizin verwen-  
det werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Sub-  
30 stanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder to-  
pische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagie-  
ren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglyko-  
le, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lacto-  
35 se oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung  
dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granula-

te, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray.

5 Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, 10 Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

15 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen 20 und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 25 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. 30 Die orale Applikation ist bevorzugt.

35

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- 10 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

15

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

20

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

25

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

30

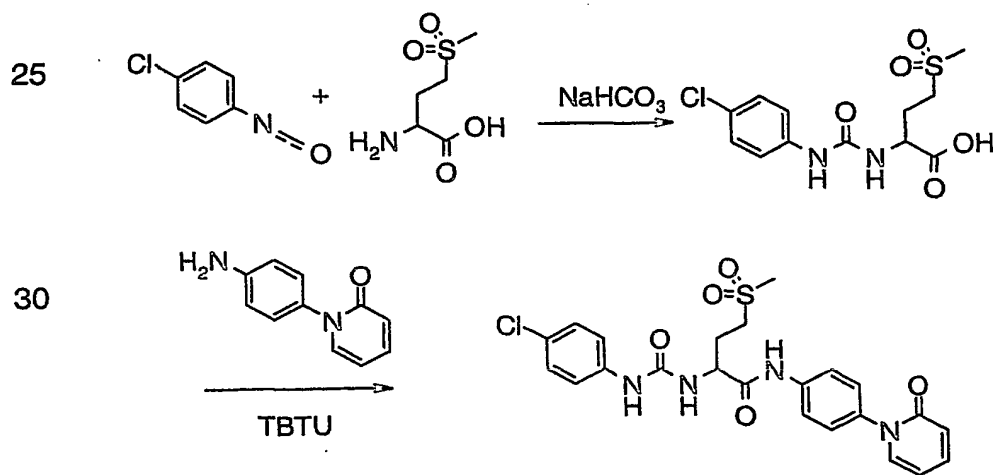
35

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$   
FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

### Beispiel 1

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid erfolgt analog nachstehendem Schema:



1.1 Eine Lösung von 9.24 g (110 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 5.0 g (27.6 mmol) 2-Amino-4-methansulfonylbuttersäure in 50 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 8.45 g (55.0 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methansulfonylbuttersäure als farbloser Feststoff; ESI 335.

1.2 Eine Lösung von 167 mg (0.500 mmol) 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methansulfonylbuttersäure und 93.1 mg (0.500 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-2-on in 1 ml DMF wird mit 209 mg (0.650 mmol) [(Benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylen]-dimethylammonium-tetrafluorborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid ("1A") als farbloser Feststoff; ESI 503.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid ("1B"), ESI 504;

2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid ("1C"), ESI 509;

(*R*)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid ("2C"), ESI 509;

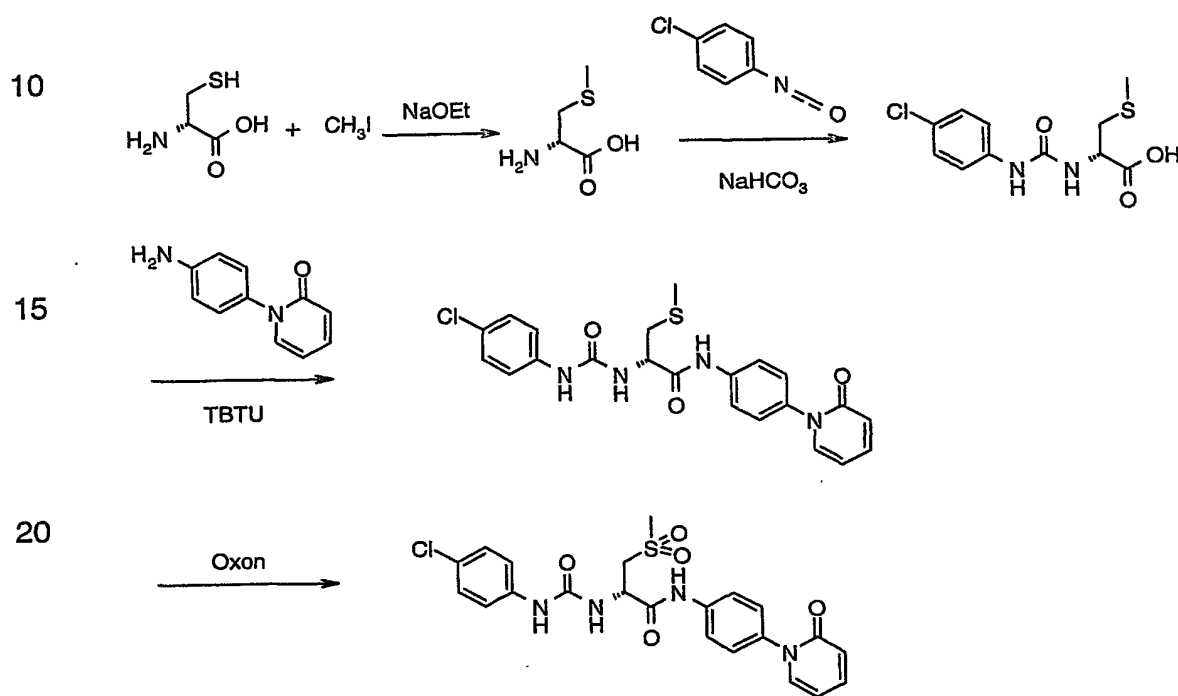
(*R*)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid ("2D"), ESI 503;

(*R*)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid, ESI 523;



**Beispiel 2**

Die Herstellung von (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



2.1 Eine Suspension von 25 g (142 mmol) D-Cystein-hydrochlorid Hydrat in 350 ml Ethanol wird nach und nach unter Rühren mit 13.0 g (565 mmol) Natrium versetzt. Nachdem das Natrium aufgelöst ist, wird 10.0 ml (160 mmol) Methyljodid zugetropft. Nach weiteren 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird zu dem Reaktionsgemisch Wasser gegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Dann wird Essigsäure bis zum Erreichen eines pH von 6 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum auf ein Volumen von ca. 200 ml eingedampft und auf 5° C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert: (R)-2-Amino-3-methylsulfanylpropionsäure im Gemisch mit Natriumacetat (Gewichtsverhältnis 35 : 65)

als farbloser Feststoff; ESI 136.

5 2.2 Eine Lösung von 18.0 g (214 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 13.8 g (35.7 mmol) 35%ige (R)-2-Amino-3-methylsulfanylpropionsäure in 200 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 11.0 g (71.6 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und 10 der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-propionsäure als leicht grünlicher Feststoff; ESI 289.

15 2.3 Eine Lösung von 1.00 g (3.46 mmol) : (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-propionsäure und 640 mg (3.44 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-2-on in 5 ml DMF wird mit 1.440 g (4.49 mmol) [(Benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylen]-dimethylammonium-tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur ge- 20 rührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-propionamid als farbloser Feststoff; ESI 457.

25 2.4 Eine Lösung von 200 mg (0.438 mmol) (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-propionamid in 10 ml Methanol wird mit einer Lösung von 400 mg Oxon in 6 ml Wasser 30 versetzt und das Reaktionsgemisch 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid als farbloser Feststoff ("2A"); ESI 489. 35

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-  
3-methansulfonyl-propionamid,

5

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-  
3-methansulfonyl-propionamid, ("2B"), ESI 495;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-  
yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 509;

10

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-  
phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 495.

### Beispiel 3

15

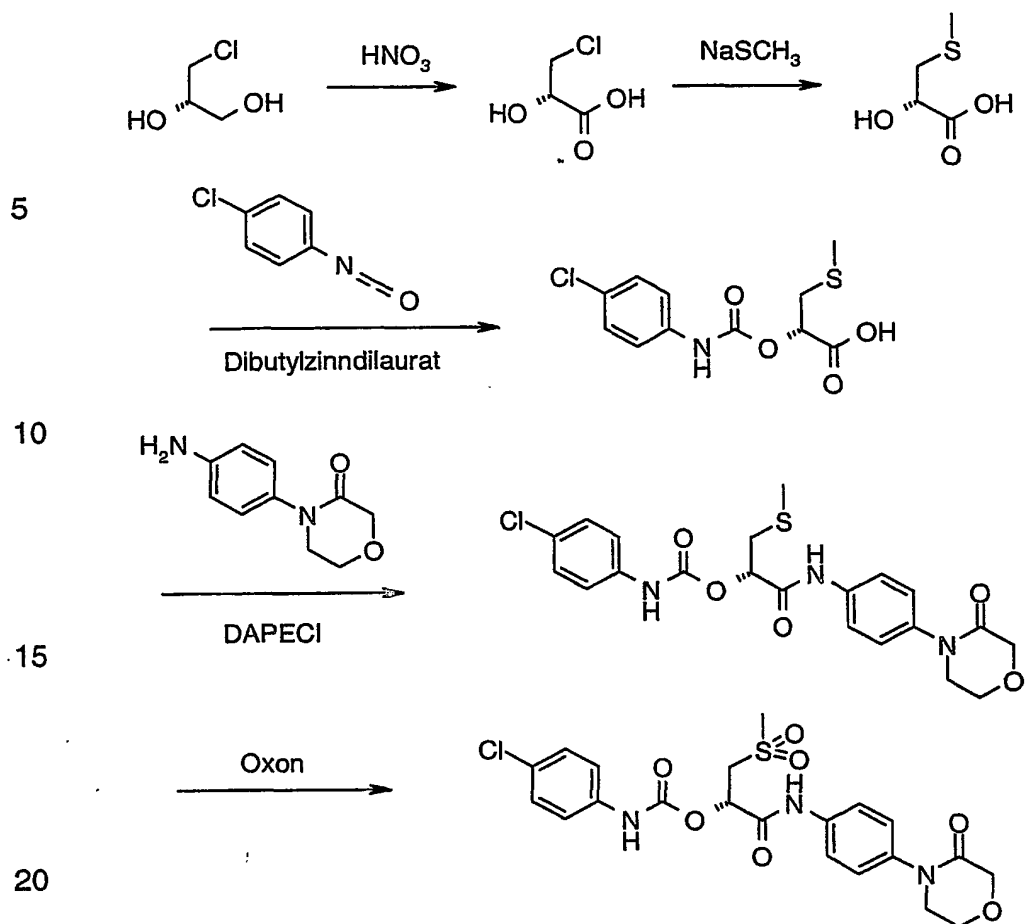
Die Herstellung von (R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-oxo-  
morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid erfolgt analog nach-  
stehendem Schema:

20

25

30

35



3.1 24 g (217 mmol) (S)-3-Chlor-1,2-propandiol wird in 60 ml auf 0° C gehaltener 65%iger Salpetersäure gelöst. Die Lösung wird 30 min auf 70° C und anschließend 15 min auf 100° C erhitzt. Man lässt das Reaktionsgemisch abkühlen, gibt 15 g Natriumhydrogencarbonat zu und extrahiert mit tert.-Butylmethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert: (R)-3-Chlor-2-hydroxypropionsäure als farblose Nadeln vom Schmpkt. 93° C, ESI 125.

3.2 Eine Lösung von 5.00 g (40.2 mmol) (R)-3-Chlor-2-hydroxypropionsäure in 80 ml Methanol wird mit 11.2 g (160 mmol) Natriummethanthiolat versetzt und 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reakti-

onsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft: (R)-2-Hydroxy-3-methylsulfanylpropionsäure als gelbliches Öl; ESI 137.

5

3.3 Eine Lösung von 3.70 g (27.2 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-methylsulfanylpropionsäure und 4.18 g (27.2 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat in 50 ml Dichlormethan wird mit 400 mg (0.63 mmol) Dibutylzinndilaurat versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft: (R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)-3-methylsulfanylpropionsäure als farbloser Feststoff; ESI 290.

10

15

20

25

3.4 Eine Lösung von 1.00 g (3.45 mmol) (R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)-3-methylsulfanylpropionsäure, 663 mg (3.45 mmol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on und 863 mg (4.50 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) in 3 ml DMF wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfanyl-propionamid als farbloser Feststoff; ESI 464.

30

35

3.5 Eine Lösung von 775 mg (1.67 mmol) (R)-(4-Chlorphenyl)-carbaminsäure-2-methylsulfanyl-1-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethylester in 50 ml Methanol wird mit einer Lösung von 2.7 g Oxon in 30 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid ("1C") als farbloser Feststoff; ESI 496.

Analog erhält man

(S)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

5

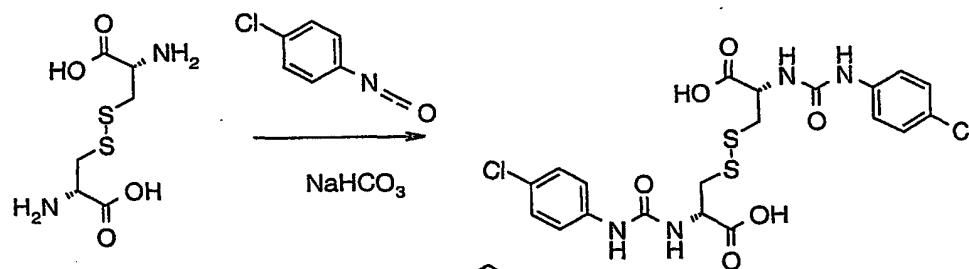
2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 490.

#### Beispiel 4

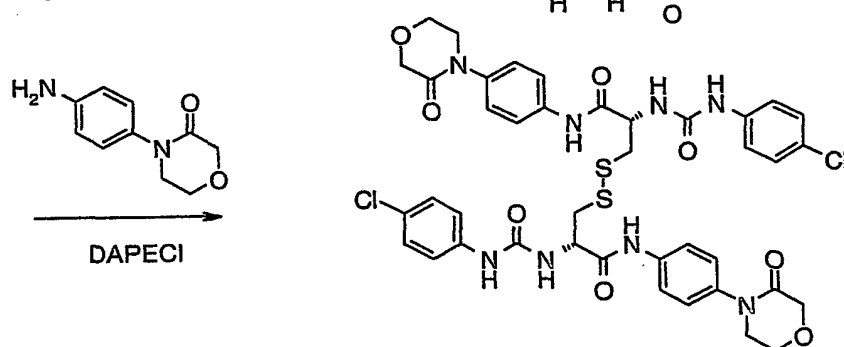
10

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:

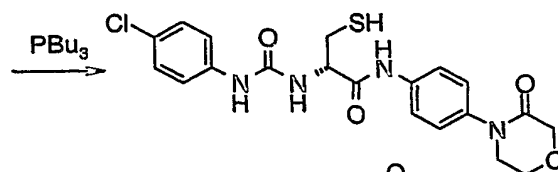
15



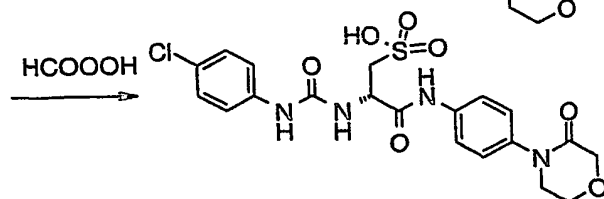
20



25



30



35

Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid.

### Beispiel 5

5

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:

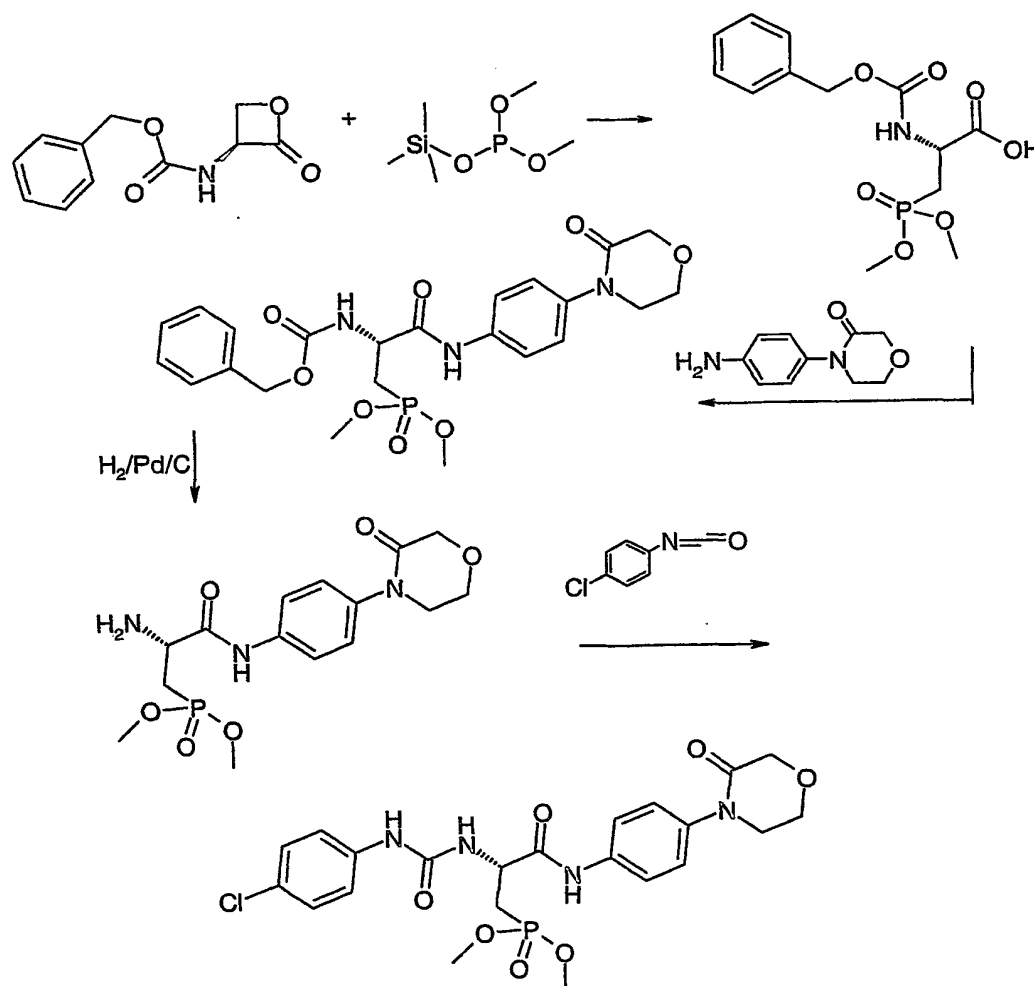
10

15

20

25

30



5.1 Analog zu Literatur (Lohse, P. A., Felber, R., Tetrahedron Lett., 39;  
(1998); 2067-2070) erhält man aus 0.5 g (2.26 mmol) *N*-  
Benzyloxycarbonyl-L-serin β-lacton und 5 ml Dimethyl-

35

trimethylsilylphosphit 0.5 g (64.2%) (S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionsäure als farbloses Öl, ESI 331.

5 5.2 Analog zum Beispiel 3, 3.4 erhält man aus 0.48 g (1.45 mMol) (S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionsäure und 0.28 g (1.45 mMol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on 0.4 g (53.2%) (S)-2-(Benzoyloxycarbonyl-amino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid als farbloses Öl, ESI 505.

10 5.3 Die Mischung aus 0.39 g (0.78 mMol) (S)-2-(Benzoyloxycarbonyl-amino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid und 0.4 g 5% Palladium/Kohle in 30 ml Methanol wird so lange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Anschlie-  
15 ßend wird die Reaktionsmischung abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Man erhält so 0.27 g (S)-2-Amino-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid als farbloses Öl, ESI 371.

20 5.4 Die Lösung von 0.2 g (0.54 mMol) (S)-{2-Amino-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-phosphonsäuredimethylester und 0.092 g (0.54 mMol) 4-Chlorphenylisocyanat in 10 ml Dichlor-  
25 methan wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird die Methylenchloridlösung nacheinander mit je 10 ml 1N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird  
30 der Rückstand mit 10 ml Diethylether versetzt und der ausgefallene weiße Niederschlag abfiltriert. Man erhält so 0.28 g (100%) (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid ("1D"), ESI 525.

35 Entsprechend erhält man



(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid, ESI 525;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid, ESI 539 und

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid, ESI 539.

Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid.

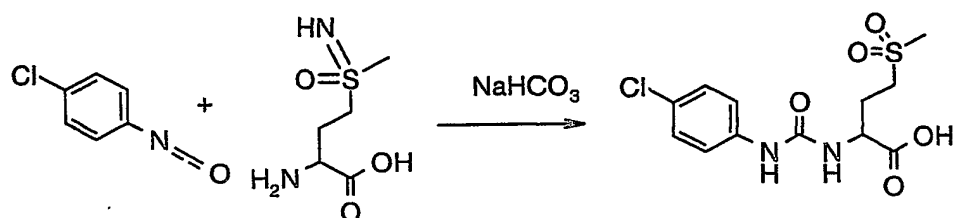
Durch Hydrolyse erhält man daraus 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phosphono-propionamid.

**Beispiel 6**

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(methansulfoximin-yl)-butyramid erfolgt analog nachstehendem Schema:

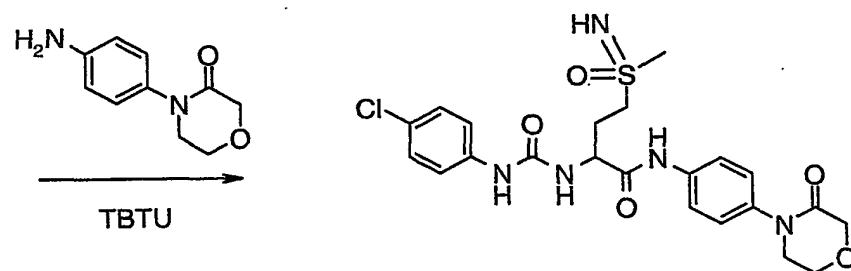
5

10



15

20



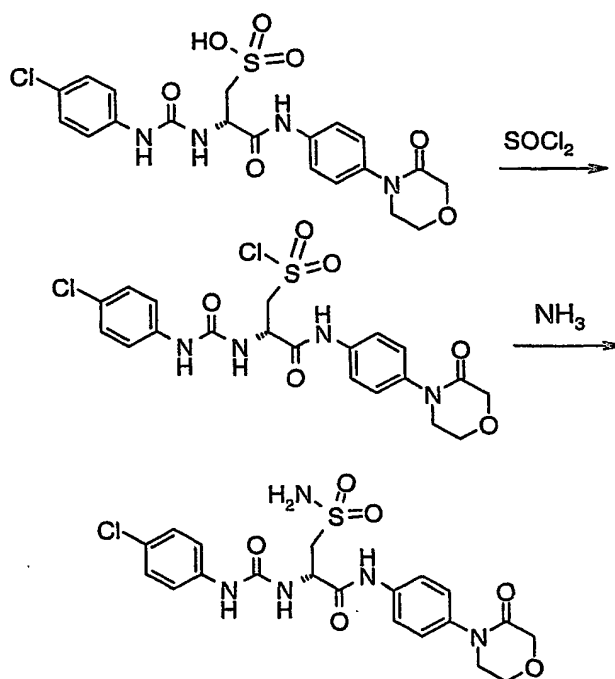
25

30

35

**Beispiel 7**

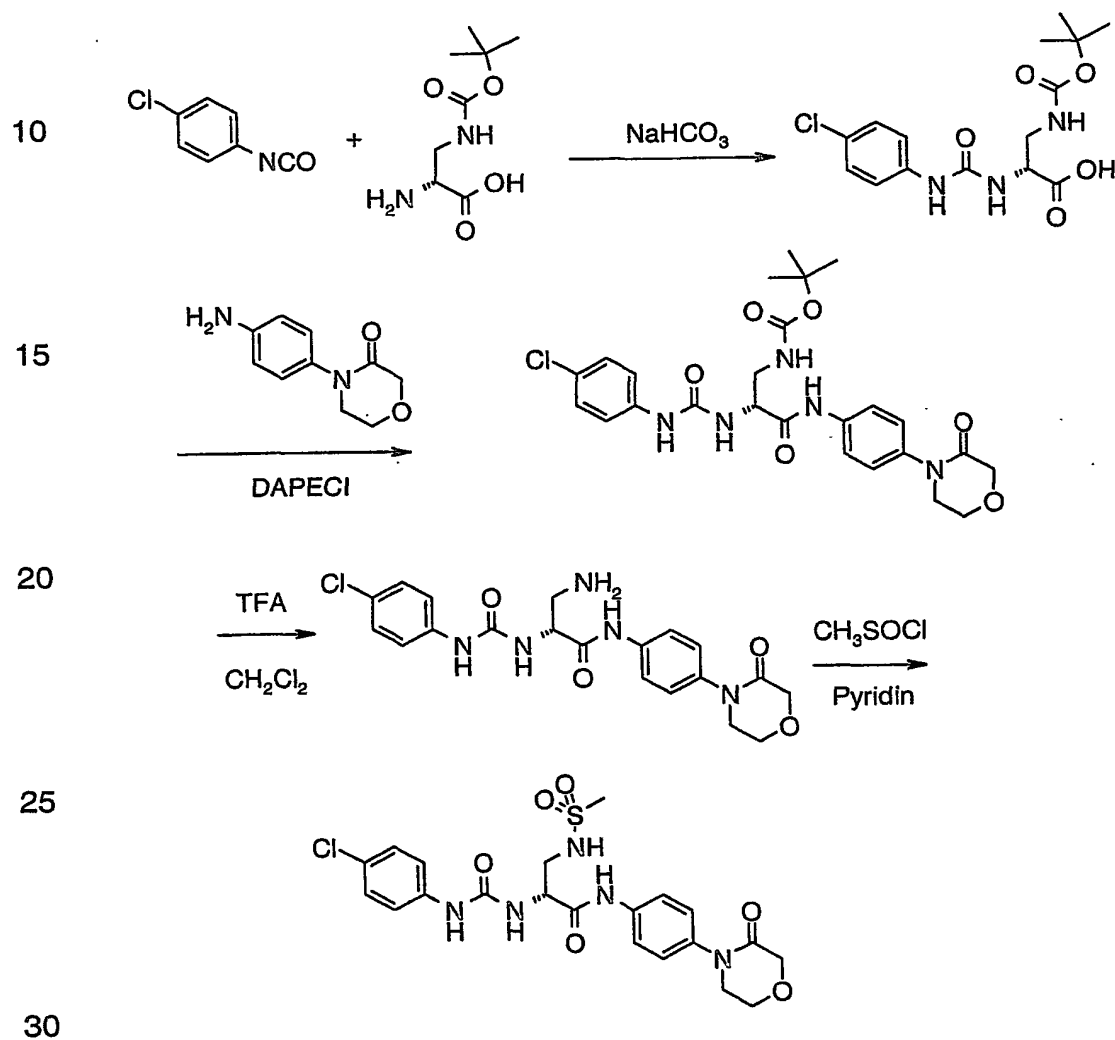
Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid.

**Beispiel 8**

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonylamino-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:

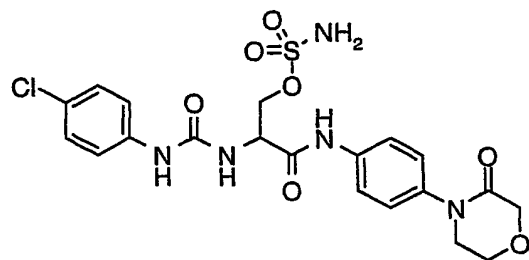


Analog erhält man die Verbindung

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-methansulfonylamino-valeriansäureamid, ESI 552.

**Beispiel 9**

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid



kann durch Umsetzung des Hydroxyderivates mit Chlorsulfonylisocyanat erfolgen.

Entsprechend erhält man (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid, ESI 512.

**Pharmakologische Daten (Affinität zu Rezeptoren)**

Verbindung Nr.	FXa-IC <sub>50</sub> [M]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
"1A"	2.8 x 10 <sup>-8</sup>	2.8 x 10 <sup>-8</sup>
"1B"	4.2 x 10 <sup>-8</sup>	4.3 x 10 <sup>-8</sup>
"1C"	5.9 x 10 <sup>-8</sup>	5.8 x 10 <sup>-8</sup>
"2A"	6.4 x 10 <sup>-9</sup>	1.2 x 10 <sup>-8</sup>
"1C"	1.1 x 10 <sup>-8</sup>	2.3 x 10 <sup>-8</sup>
"1D"	8.5 x 10 <sup>-8</sup>	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

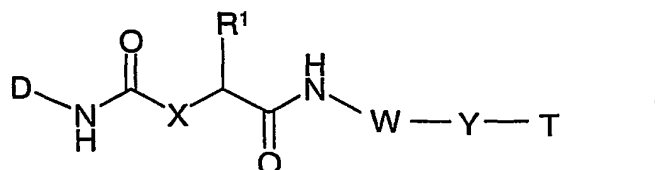
30

35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

D

unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^2$  oder  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$  substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

15

 $\text{R}^1$ 

A, das ein-, zwei- oder dreimal durch  $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^2$ ,  $\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^2)\text{R}^2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$  oder  $\text{PO}(\text{OR}^2)_2$  substituiert ist und zusätzlich ein- oder zweimal durch  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$  oder  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$  substituiert sein kann,

20

 $\text{R}^2$ 

H, A,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Ar}^1$ ,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Het}^1$ ,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$  oder  $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-OR}^3$ ,

 $\text{R}^3$ 

H oder A,

25

W

$-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-}$ ,

X

$\text{NR}^3$  oder O,

Y

Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T

einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch  $=\text{O}$ ,  $\text{R}^2$ , Hal, A,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Het}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2$  und/oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  substituiert sein kann, oder  $\text{N}(\text{R}^2)_2$

35



- 5 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R<sup>2</sup> oder Cycloalkyl,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome  
und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-  
Atome durch F ersetzt sein können,
- 10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
A, OR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>COA,  
NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>,  
-O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>2</sup>, SO<sub>3</sub>H oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes  
Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 15 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA,  
NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A,  
-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup> oder -O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>3</sup> substituiertes  
Phenyl,
- 20 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-  
oder dreifach durch Carbonylsauerstoff (=O), =S, =N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
Hal, A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,  
-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het', -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>,  
25 -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>,  
-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>COA, NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>,  
-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>n</sub>A  
substituiert sein kann,
- 30 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zwei-  
fach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, Hal, A, OR<sup>3</sup>,  
N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA,  
35 NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> und/oder  
S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,  
m 1 oder 2,  
n 0, 1 oder 2,  
o 1, 2 oder 3 bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup> oder COOR<sup>2</sup> substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

35

5            Het        einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
                 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O-  
                 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zwei-  
                 fach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert  
                 sein kann,

                 bedeutet,  
                 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
                 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
10            Verhältnissen.

                 6.        Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,  
                 worin  
15            Y        Ar-diyl bedeutet,  
                 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
                 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20            7.        Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,  
                 worin  
                 Ar        unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
                 A,  $OR^2$ ,  $SO_2A$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $COOR^2$  oder CN substituiertes  
25            Phenyl bedeutet,  
                 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
                 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
                 Verhältnissen.

30            8.        Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,  
                 worin  
                  $R^1$         Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch  
                  $S(O)_mR^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_3R^2$ ,  $S(=O)(=NR^2)R^2$ ,  $NR^2SO_2R^2$ ,  
35             $OSO_2R^2$ ,  $OSO_2N(R^2)_2$  oder  $PO(OR^2)_2$  substituiert ist,  
                 bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin  
X NH oder O bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin  
15 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, OH oder OA substituiert sein kann,  
20 oder  $N(R^2)_2$   
und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch  $R^2$  oder Cycloalkyl, bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
25 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin  
30 Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
35 Verhältnissen.

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,  
 worin  
 W fehlt,  
 bedeutet,  
 5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 Verhältnissen.
- 10 13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12,  
 worin  
 D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
 R<sup>1</sup> Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch  
 15 S(O)<sub>m</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, S(=O)(=NR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>,  
 OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> oder PO(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiert ist,  
 R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 W -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 X NH oder O,  
 20 Y Ar-diyl,  
 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-  
 Atomen, der ein- oder zweifach durch =O substituiert ist,  
 25 oder N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>  
 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R<sup>2</sup> oder Cycloalkyl,  
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
 worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome  
 und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-  
 30 Atome durch F ersetzt sein können,  
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
 A, OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes  
 Phenyl,  
 35 Hal F, Cl, Br oder I,  
 m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2 bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

5

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13,  
worin

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,

10

R<sup>1</sup> Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch  
S(O)<sub>m</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, S(=O)(=NR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>,  
OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, OSO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> oder PO(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub> substituiert ist,

R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

15

W -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

X NH oder O,

Y Ar-diyl,

T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,  
Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-  
yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-  
yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-  
Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-  
azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-  
6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,  
5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-  
3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,  
oder N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>

20

25

30

A

und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R<sup>2</sup> oder Cycloalkyl,  
unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome  
und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-  
Atome durch F ersetzt sein können,

35

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
A,  $OR^2$ ,  $SO_2A$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $COOR^2$  oder CN substituiertes  
Phenyl,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
m 1 oder 2,  
n 0, 1 oder 2 bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14,  
worin

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
R<sup>1</sup> Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch  
 $S(O)_mR^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_3R^2$ ,  $S(=O)(=NR^2)R^2$ ,  $NR^2SO_2R^2$ ,  
 $OSO_2R^2$ ,  $OSO_2N(R^2)_2$  oder  $PO(OR^2)_2$  substituiert ist,  
R<sup>2</sup> H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
W  $-(CH_2)_n-$ ,  
X NH oder O,  
Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes  
Phenylen  
T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,  
Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-  
yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-  
yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-  
Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-  
azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-  
6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,  
5,6-Dihydro-1H-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-  
3-yl oder 4H-[1,4]Oxazin-4-yl,

- oder  $N(R^2)_2$   
und falls  $Y = \text{Piperidin-1,4-diyl}$ , auch  $R^2$  oder Cycloalkyl,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,  
5 worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome  
und/oder durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-  
Atome durch F ersetzt sein können,  
Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes  
Phenylen,  
10 Hal F, Cl, Br oder I,  
m 1 oder 2,  
n 0, 1 oder 2 bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
15 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

16. Verbindungen gemäß Anspruch 1

- 20 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-  
phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,  
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-  
phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,  
25 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,  
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,  
30 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-  
phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,  
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-  
phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,  
35 (S)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(3-oxo-morpholin-  
4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,



(R)-2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butynamid,

5

(S)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

2-[*N*-(4-Chlorophenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

10

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid,

15

(S)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

20

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phosphono-propionamid,

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(methansulfoximin-yl)-butynamid,

25

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid,

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonylamino-propionamid,

30

2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

35

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-methansulfonylamino-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

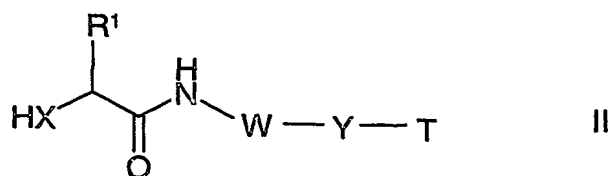
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

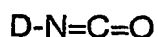
a) eine Verbindung der Formel II



worin

R<sup>1</sup>, T, W, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III



III

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

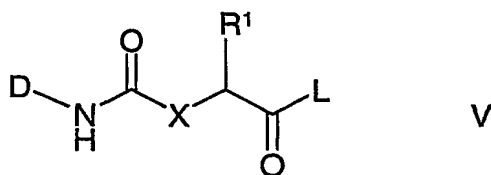
oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V



worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R<sup>1</sup>, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

c) einen Rest R<sup>1</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> umwandelt, indem man den Rest R<sup>1</sup> oxidiert

und/ oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

- 5 18. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 10 19. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 15 20. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 20 21. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 25 22. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 30 23. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 35 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer

pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/000061

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/64 C07D241/18 C07D265/32 C07D265/06 C07D265/10  
C07F9/09 A61K31/4412 A61K31/5375 A61K31/4965 A61P7/00  
A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 20 June 2002 (2002-06-20) the whole document	1-24
A	WO 02/083630 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 24 October 2002 (2002-10-24) claims; examples	1-24
A	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 26 September 2002 (2002-09-26) the whole document	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### ° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May 2004

Date of mailing of the international search report

04/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000061

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0248099	A	20-06-2002	DE 10063008 A1	20-06-2002
			AU 2188102 A	24-06-2002
			BR 0116115 A	23-12-2003
			CA 2431766 A1	20-06-2002
			CN 1481358 T	10-03-2004
			CZ 20031773 A3	12-11-2003
			WO 0248099 A1	20-06-2002
			EP 1341755 A1	10-09-2003
			HU 0303296 A2	28-01-2004
			NO 20032695 A	13-06-2003
			SK 8292003 A3	07-10-2003
			US 2004038858 A1	26-02-2004
WO 02083630	A	24-10-2002	DE 10117823 A1	17-10-2002
			CA 2445538 A1	24-10-2002
			CZ 20032935 A3	14-01-2004
			WO 02083630 A1	24-10-2002
			EP 1377543 A1	07-01-2004
			HU 0303733 A2	01-03-2004
			SK 13382003 A3	02-03-2004
WO 02074735	A	26-09-2002	DE 10113402 A1	26-09-2002
			CA 2441427 A1	26-09-2002
			WO 02074735 A2	26-09-2002
			EP 1385818 A2	04-02-2004
			HU 0303512 A2	28-01-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000061

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/64 C07D241/18 C07D265/32 C07D265/06 C07D265/10  
C07F9/09 A61K31/4412 A61K31/5375 A61K31/4965 A61P7/00  
A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07F A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 20. Juni 2002 (2002-06-20) das ganze Dokument	1-24
A	WO 02/083630 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Ansprüche; Beispiele	1-24
A	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 26. September 2002 (2002-09-26) das ganze Dokument	1-24

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

19. Mai 2004

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

04/06/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000061

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0248099 A	20-06-2002	DE 10063008 A1	20-06-2002
		AU 2188102 A	24-06-2002
		BR 0116115 A	23-12-2003
		CA 2431766 A1	20-06-2002
		CN 1481358 T	10-03-2004
		CZ 20031773 A3	12-11-2003
		WO 0248099 A1	20-06-2002
		EP 1341755 A1	10-09-2003
		HU 0303296 A2	28-01-2004
		NO 20032695 A	13-06-2003
		SK 8292003 A3	07-10-2003
		US 2004038858 A1	26-02-2004
WO 02083630 A	24-10-2002	DE 10117823 A1	17-10-2002
		CA 2445538 A1	24-10-2002
		CZ 20032935 A3	14-01-2004
		WO 02083630 A1	24-10-2002
		EP 1377543 A1	07-01-2004
		HU 0303733 A2	01-03-2004
		SK 13382003 A3	02-03-2004
WO 02074735 A	26-09-2002	DE 10113402 A1	26-09-2002
		CA 2441427 A1	26-09-2002
		WO 02074735 A2	26-09-2002
		EP 1385818 A2	04-02-2004
		HU 0303512 A2	28-01-2004